

16/5/11. 884

Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
30. Oktober 2003 (30.10.2003)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/088761 A2**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A23J 7/00**, (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04031
- (22) Internationales Anmeldedatum: 17. April 2003 (17.04.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 102 17 555.1 19. April 2002 (19.04.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): DEGUSSA BIOACTIVES GMBH [DE/DE]; Lise-Meitner-Strasse 34, 85354 Freising (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): PURPURA, Martin [DE/DE]; Büchelstrasse 12, 53227 Bonn (DE). CERMER, Dirk [DE/DE]; Ahornweg 32, 85406 Zolling (DE). JÄGER, Ralf [DE/DE]; Erdinger Strasse 31b, 85356 Freising (DE). THALHAMMER, Michaela [DE/DE]; Ortsstr. 32, 85354 Freising (DE).
- (74) Anwälte: DEY, Michael usw.; WEICKMANN & WICKMANN, Postfach 860 820, 81635 München (EP).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHYSIOLOGICALLY COMPATIBLE, PHOSPHOLIPID-CONTAINING, STABLE AND HARD MATRIX

(54) Bezeichnung: PHYSIOLOGISCH VERTRÄGLICHE, PHOSPHOLIPID-HALTIGE, STABILE UND HARTE MATRIX

**A2**  
(57) Abstract: The invention relates to a physiologically compatible, phospholipid-containing, stable and hard matrix, comprised of a supporting material and of a bioactive constituent, which has an overall diameter ranging from 0.1 to 5000  $\mu\text{m}$  and which contains, as bioactive constituents, = 5 wt. %, with regard to the starting material, of acetone-insoluble phospholipid constituents that, in particular, are phosphatidylserine, phosphatidylcholine and the like, as well as lyso variants and/or derivatives thereof. This matrix together with a preferred supporting material comprised of carbohydrates and/or of proteins and, preferably, of additional bioactive substances provided in the form of ingredients such as amino acids, vitamins, trace elements and the like can have a liquid content and is used, in particular, in functional foods, special foods and food supplements.

**WO 03/088761 A2**

(57) Zusammenfassung: Beansprucht wird eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente, die einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000  $\mu\text{m}$  aufweist und die als bioaktive Komponente  $\geq 5$  Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält, bei denen es sich insbesondere um Phosphatidylserin, Phosphatidylcholin und ähnliches, deren Lyso-Varianten und/oder Derivate handelt. Diese Matrix mit einem bevorzugten Trägermaterial aus Kohlenhydraten und/oder Proteinen und vorzugsweise weiteren bioaktiven Substanzen als Inhaltsstoffe, wie Aminosäuren, Vitaminen, Spurenelementen und ähnlichen, kann einen flüssigen Inhalt aufweisen und wird insbesondere in Funktionsnahrungsmitteln, Spezialnahrungsmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln verwendet.

**Physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix**

**Beschreibung**

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix, insbesondere eine Mikrokapsel bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente.

Bei der Substanzklasse der Phospholipide handelt es sich um sogenannte komplexe Lipide mit amphiphilen, also gleichzeitig lipophilen und hydrophilen Eigenschaften, was sie unter anderem zur Ausbildung von Lipid-Doppelschichten in wässrigen Medien befähigt.

Phospholipide (auch Phosphatide genannt) sind chemisch betrachtet Phosphodiester, bei denen die Phosphorsäure einerseits mit einem Sphingosin- oder Glyceridrest und andererseits mit Cholin, Ethanolamin, Serin, Inosit oder Glycerin verestert ist. Das Phosphatidylcholin ist auch als Lecithin bekannt und ist zugleich Namensgeber für eine große Gruppe spezieller Phospholipide, die Lecithine. Phosphatidylserin und Phosphatidylethanolamin werden auch als Kephaline bezeichnet.

Die ebenfalls zu dieser Gruppe gehörenden Lyso-Derivate entstehen durch hydrolytische Spaltung mittels spezifischer Phospholipasen.

Phospholipide sind typischerweise in Aceton nicht löslich, weshalb man sie auch als Aceton-unlösliche Phosphatide oder Aceton-unlösliche Stoffe bezeichnet. Lecithine sind Mischungen oder Fraktionen aus Phosphatiden, die mittels physikalischer Verfahren aus tierischen oder pflanzlichen Nahrungsmitteln gewonnen werden; Lecithine enthalten mindestens 60 % in Aceton unlöslicher Stoffe. Aufgrund dieses Merkmals können Lecithin-

- 2 -

haltige Produkte mit Hilfe des sogenannten Aceton-Löslichkeitstests auf deren tatsächlichen Phosphatid- oder Phospholipid-Gehalt geprüft werden.

5 Phospholipid-haltige Kapseln sind aus dem Stand der Technik hinlänglich bekannt und enthalten Phospholipide zumeist als Hüllsubstanz. Werden Phospholipide in der Füllung, also im Kapselkern eingesetzt, so fungieren sie dort zumeist in geringen Anteilen als Formulierungs-Hilfsmittel mit meist lösungsvermittelnden Eigenschaften.

10 Aufgrund ihrer amphiphilen Eigenschaften dienen die Phospholipide auch als Hüllsubstanzen der bekannten Liposomen und Transfersomen. In diesem Zusammenhang werden sie vor allem aufgrund ihrer bioadhesiven Merkmale im Bereich der Schleimhautapplikationen eingesetzt, wobei sie insbesondere in die Nasen- und Mundhöhlen eingebracht werden.

15 In chemisch modifizierter Form werden Phospholipide aber auch als oberflächenaktive Formulierungshilfsmittel (Surfactants) verwendet.

20 Bekannt ist es auch, mittels Ultraschall Visikel herzustellen, die Phospholipide als Umhüllung tragen.

25 Spezielle Granulate mit Lecithinhüllen sind aus der japanischen Anmeldung JP 91 47 043 bekannt, sowie aus EP-A 493 441. Diese Granulate, die unter anderem Steroide als bioaktive Substanzen enthalten, werden als Futtermittel-Additive eingesetzt.

Lyso-Phospholipide werden gemäß WO 87/04347 als Lösungsvermittler für hydrophobe bioaktive Substanzen beschrieben.

30 In den internationalen Anmeldungen WO 99/16419 und 99/16421 sind lungengängige Darreichungsformen beschrieben, die als Träger für das Phosphatidylcholin organische Halogenverbindungen einsetzen.

- 3 -

Lecithin als bioaktiven Inhaltsstoff enthalten Weichgelatinekapseln, die sich als KAL® Lecithin im Handel befinden und die 1200 mg Sojalecithin enthalten. Um diese Menge Lecithin allerdings in einer Kapsel unterbringen zu können, müssen Kapselgrößen gewählt werden, die sich der Zentimeter-  
5 grenze nähern und somit eine eingeschränkte Compliance bedingen.

Aus dem deutschen Patent DE 199 17 249 ist ein Verfahren zur Herstellung von Phosphatidylserin (PS), also einem Phospholipid, bekannt. In diesem Zusammenhang ist angegeben, dass das so erhaltene PS oder  
10 entsprechende PS-Produkte durch Einbetten in einem Hartfett in wässrigen Systemen stabilisiert werden kann. Die dort gemachten Angaben beschränken sich allerdings auf Weichgelatinekapseln, die das spezielle PS im Inhalt aufweisen.

15 Für die vorliegende Erfindung hat sich deshalb aus dem Stand der Technik die Aufgabe gestellt, eine physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige stabile und feste Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente bereitzustellen, die zum einen die Phospholipid-Anteile bezogen auf das Ausgangsmaterial in Anteilen enthält, die über die bekannten Mengen hinausgehen, in denen Phospholipide als Umhüllung  
20 oder Formulierungs-Hilfsmittel eingesetzt werden, und die somit Phospholipid-Mengen enthalten, die beispielsweise der Nahrungsergänzung dienen können. Zum anderen soll die Matrix aber eine Größe aufweisen, die eine leichte und angenehme Einnahme erlaubt, die aber gleichzeitig ausreicht,  
25 eine für eine physiologische Wirkung ausreichende Phospholipid-Menge aufzunehmen.

Gelöst wurde diese Aufgabe mit einer entsprechenden Matrix, die einen  
30 Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 µm aufweist und die als bioaktive Komponente ≥ 5 Gew.-%, vorzugsweise ≥ 10 Gew.-% und insbesondere ≥ 20 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.

- 4 -

Überraschend hat sich mit dieser erfindungsgemäßen Matrix gezeigt, dass die Compliance entsprechend der Aufgabenstellung deutlich gesteigert werden kann, da die geringe Matrixgröße die Einnahme erleichtert und dabei vor allem das Schluckgefühl nicht negativ beeinflusst. Außerdem können in der Matrix gemäß Erfindung Phospholipid-Mengen mit bioaktiver Wirkung untergebracht werden, die eine bessere Dosierung der Tagesmenge erlauben. Nicht zu erwarten war auch eine signifikant erhöhte Stabilität der Matrix und vor allem der Phospholipid-Komponente gegenüber destruktiven Einflüssen wie Feuchtigkeit, Licht und Temperatur, also allgemein oxidativen und/oder hydrolytischen Einwirkungen. Des Weiteren ist eine merklich gesteigerte Bioverfügbarkeit der mit der erfindungsgemäßen Matrix verabreichten Phospholipide festzustellen. Schließlich bietet die Matrix den Vorteil, dass sie in Abhängigkeit vom jeweiligen Herstellungsverfahren und im Hinblick auf die Optik, Haptik und den Geschmack in zahlreichen Varianten hergestellt werden kann. Diese Vorteile waren so nicht vorherzusehen.

Der Ausdruck "Matrix" ist gemäß vorliegender Erfindung definiert als Gesamtheit aus Trägermaterial und bioaktiver Komponente, wobei die bioaktive Komponente im Trägermaterial homogen oder heterogen verteilt sein kann oder das Trägermaterial die bioaktive Komponente wenigstens teilweise umhüllen kann; die bioaktive Komponente kann aber auch auf dem Trägermaterial aufgebracht sein. Dabei sind selbstverständlich auch Mischformen dieser Varianten möglich.

Die Bezeichnung "hart" definiert den Aggregatzustand der beanspruchten Matrix im Sinn von nicht weich und umfasst alle damit im Einklang stehenden und von der äußeren Form unabhängigen Zustände wie Pellets, Granulate, Hart-Kapseln usw. Weichgelatine-Kapseln fallen damit ausdrücklich nicht unter diese Definition. Amorphe, plastische Erscheinungsformen von harter Konsistenz, erfüllen jedoch die Bedingungen einer harten Matrix.

- 5 -

Unter dem Begriff "bioaktiv" soll im Folgenden die Wirkung der Phospholipide in der Art verstanden werden, dass sie im lebenden Organismus während oder nach ihrer Freisetzung aus der Kapsel im Resorptionsbereich, auf dem Transportweg oder am Zielort eine biologische Wirkung entfalten,  
5 was üblicherweise auf pharmazeutische Präparate im Human- und Veterinärbereich zutrifft.

Entsprechend der vorliegenden Erfindung wird eine Matrix bevorzugt, die zwischen 5 und 90 Gew.-% und insbesondere zwischen 20 und 80 Gew.-% bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält, wobei Anteile als besonders bevorzugt anzusehen sind, die zwischen 40 und 70 Gew.-% liegen. Phosphatidylserin, -cholin, -ethanolamin, -inosit, -glycerin, deren Lyso-Verbindungen und/oder deren Derivate sind bevorzugte Aceton-unlösliche Bestandteile im Sinne der vorliegenden Erfindung. Diese Verbindungen enthalten neben der Kopfgruppe (also z.B. Serin, Cholin, Inosit etc.) an den Position sn-1 bzw. sn-2 vorzugsweise jeweils einen Rest, der von einer an die Hydroxygruppen des Glycerins gebundenen C<sub>2</sub>-C<sub>30</sub>-Carbonsäure, insbesondere einer C<sub>12</sub>-C<sub>28</sub>-Carbonsäure stammt. Die Säurereste können linear oder verzweigt, gesättigt oder ein- oder mehrfach ungesättigt sein. Besonders bevorzugte Reste sind Reste, die durch die Bindung von Essigsäure, Buttersäure, Capronsäure, Caprylsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocerinsäure,  $\beta$ -Linolensäure, Eicosapentaensäure, Eruca-säure, Nervonsäure,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Eleostearinsäure oder Parinarsäure gebildet werden. Besonders bevorzugt sind Reste, die durch Bindung von Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure,  $\alpha$ -Linolensäure, Arachidonsäure oder Docosahexaensäure gebildet werden. Die an die beiden noch verfügbaren OH-Gruppen des Glycerins gebundenen Säurereste können dabei gleich oder unterschiedlich sein.  
25  
20  
15  
10

30

Des Weiteren haben sich insbesondere Sphingophospholipide und hieraus bevorzugt das Sphingomyelin und deren Derivate geeignet gezeigt.

- 6 -

Als "hartes" Trägermaterial haben sich (un-)modifizierte Kohlenhydrate und Proteine, hydrophobe Materialien wie Wachse, Triglyceride, Lipide und Polymere oder mineralische Komponenten wie Silikate und deren Mischungen als besonders geeignet gezeigt. Die Lipide können hydriert sein oder eine spezielle Zusammensetzung aufweisen; bei den Polymeren kann es sich um pharmazeutische und/oder Lebensmittel-geeignete Polymere handeln. Zu erwähnen sind dabei vor allem Getreideprodukte von Mais, Weizen, Hafer, Reis usw., die als Flakes oder Extrudate typische harte Trägermaterialien darstellen.

10

Um den jeweiligen Matrixformen und Anwendungsfällen Rechnung tragen zu können, sieht die Erfindung vor, dass als Vertreter der Kohlenhydrate insbesondere Stärke(-Derivate), Mono- und Disaccharide sowie deren Zuckeralkohole, Glucosesirup, Dextrine und Hydrokolloide, wie z.B. Alginate, Pektine, Chitosan und Cellulose(-Derivate) eingesetzt werden. Als besonders geeignete Vertreter der Proteine sind pflanzliche, tierische oder mikrobielle Eiweiße, wie z.B. Zein, Gluten, Gelatine, Kaseine, Molkeproteine, sowie Single-cell-Proteine, texturierte Proteine wie versponnenes oder extrudiertes (Soja-)Protein-Isolat oder Mischungen daraus anzusehen.

15

Die jeweiligen speziellen Vertreter können natürlich im Bedarfsfall um andere geeignete Trägermaterialien erweitert werden, wobei insbesondere als Kohlenhydrate Maltodextrine, Saccharose, Mono- und Disaccharide sowie deren Alkohole, modifizierte Stärken (z.B. Ester und Ether), Gum acacia, Xanthangum, Gum Arabicum, Carrageenan, Furcelleran, Agar, Alginate, Tragant und Carboxymethylcellulose zu empfehlen sind.

20

An hydrophoben Materialien können ergänzend zu den bevorzugten Vertretern auch hydrierte pflanzliche Öle verwendet werden; aber auch natürliche Öle, wie Palmöl, Baumwollsamenöl, Sojabohnenöl, Maisöl, Palmkernöl, Babassuöl, Sonnenblumenöl und Färberdistelöl können verwendet werden, die auch mit Bienenwachs, Erdöl-basiertem Paraffinwachs, Reis-

- 7 -

kleiewachs, Castorwachs, Cardellita-Wachs, Carnauba-Wachs, Schellack und mikrokristallinem Wachs gemischt sein können.

Als weitere Vertreter der Lipide empfehlen sich Tristearine, Stearinsäure und Fette, wobei natürlich dem Stand der Technik entsprechend auch die Phospholipide selbst als Umhüllung oder deren Bestandteil gewählt werden können.

Ebenso breit wie der Anteilsbereich der bioaktiven Komponente, ist der Bereich, den das Trägermaterial abdecken kann. Bewährt haben sich diesbezüglich Anteile von  $\leq$  95 Gew.-% und insbesondere solche, die zwischen 30 und 80 Gew.-% bezogen auf das Gesamtmatrixgewicht liegen. Bevorzugt ist der Anteil an Trägermaterial in der Matrix von  $\geq$  5 Gew.-%, insbesondere  $\geq$  10 Gew.-%, mehr bevorzugt  $\geq$  20 Gew.-%, noch mehr bevorzugt  $\geq$  40 Gew.-% und am meisten bevorzugt  $\geq$  50 Gew.-% und bis zu 95 Gew.-%, insbesondere bis zu 90 Gew.-%, mehr bevorzugt bis zu 70 Gew.-% und noch mehr bevorzugt bis zu 60 Gew.-%. Auf diese Weise können die Mengen an Inhaltsstoff genau auf die Art des Trägermaterials bzw. auf den jeweiligen Anwendungszweck abgestimmt werden.

Im Vordergrund der vorliegenden Erfindung steht zwar die stabile und harte Matrix, die als bioaktive Komponente zumeist überwiegend Phospholipide enthält, doch kann die Matrix selbstverständlich auch weitere bioaktive Substanzen, wie Aminosäuren, Vitamine, Polyphenole, Kohlenhydrate, Lipide, Spurenelemente und Mineralstoffe und deren geeignete Derivate enthalten. Hier kommen vor allem die essenziellen Aminosäuren in Frage, aber auch beispielsweise Kreatin und andere spezielle Aminosäuren wie z.B. Theanin und ihre Derivate; als Vertreter der Vitamine bieten sich vor allem die fettlöslichen an, wie die Vitamin E-Familie, die Tocotrienole, Phytosterine und andere bioaktive Fettbegleitstoffe, sowie von den Phospholipiden abweichende Vertreter der Vitamin D-Reihe oder Vitamin C. Ebenfalls geeignet haben sich auch typische Fischöl-Lipide gezeigt, wie Docosahexaen-

- 8 -

und Eicosahexaen-Säure oder allgemein Omega-3-Fettsäuren in Triglycerid-Form, aber auch konjugierte Linolensäure. Diese weiteren bioaktiven Substanzen können dem Trägermaterial, der bioaktiven Komponente oder auch beiden zugesetzt werden.

5

Besonders geeignet als Trägermaterialien sind erfindungsgemäß Stoffe, welche die Ausprägung einer vollständigen Verkapselung ermöglichen sowie Stoffe, welche eine Matrix mit hoher Stabilität und niedriger Scherbeanspruchung bereitstellen.

10

Erfindungswesentlich ist für die beanspruchte Matrix unter anderem deren spezieller Durchmesser, der sie neben ihrem harten Zustand unter anderem von den bekannten größeren Weichgelatinekapseln unterscheidet.

15

Innerhalb des beanspruchten breiten Spektrums sind Durchmesser der Gesamtmatrix als bevorzugt anzusehen, die zwischen 10 µm und 1000 µm und insbesondere zwischen 50 und 500 µm liegen.

20

Die beanspruchte Matrix ist wie schon erwähnt nicht auf eine spezielle Form beschränkt und sie kann demzufolge sphärisch, rundlich oder unregelmäßig geformt sein. Als besonders geeignet haben sich allerdings kugelige oder linsenförmige Ausprägungsformen gezeigt, wobei natürlich auch alle anderen Formvarianten, wie Zylinder, Kissen, amorphe Zustände (z.B. Flakes) und ähnliches, je nach Anwendung in Frage kommen können, immer natürlich bestehend aus dem Trägermaterial und der bioaktiven Komponente.

30

Schließlich sieht die Erfindung bezüglich des Matrix-Inhalts vorzugsweise vor, dass dieser von flüssiger Konsistenz ist, was dann natürlich eine in der Regel starre und harte Umhüllung notwendig macht.

- 9 -

Als besonders gut geeignet gezeigt haben sich Matrix-Varianten in Form einer Mikrokapsel, was die vorliegende Erfindung ebenfalls berücksichtigt.

Neben der eigentlichen Matrix beansprucht die vorliegende Erfindung auch  
5 deren Verwendung in Funktionsnahrungsmitteln (Functional Food), Spezial-  
nahrungsmitteln (Special Food) und Nahrungsergänzungsmittel (Dietary  
Supplements), wobei insbesondere die verzögerte Freisetzung der bioakti-  
ven Komponente im Vordergrund steht. Die Rétardwirkung schließt aller-  
dings nicht aus, dass die komplette Matrix oder deren Bestandteile (Träger-  
10 material, bioaktive Komponente) von den Magensaften angegriffen werden  
können oder dass sie im GI-Trakt chemischen und/oder enzymatischen  
Einflüssen unterliegen. Als bevorzugter Verwendungszweck für die be-  
anspruchte Matrix ist die Vorbeugung erhöhter Serumcholesterin-Spiegel  
15 und (a-)typischer Diabetes-Symptome sowie die Stärkung der mentalen  
Fitness, der körperlichen Belastbarkeit und der körperlichen und geistigen  
Leistungsfähigkeit vorgesehen.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Matrix kommen alle geeigneten  
Verfahren des Standes der Technik und deren ähnliche oder abgeleitete  
20 Methoden in Frage, was die Vorteilhaftigkeit der Erfindung zusätzlich  
unterstreicht.

Die beanspruchte Matrix stellt aufgrund ihrer speziellen, möglichen Merk-  
male, wie beispielsweise Durchmesser, Umhüllung und Kapselkern, eine  
25 besonders geeignete Darreichungsform dar, da sie in zahlreichen Erscheinungs-  
und Geschmacksformen herstellbar ist und deshalb festen, halbfesten und  
flüssigen Nahrungsmitteln ohne Probleme und bei hoher Eigenstabilität  
zugesetzt werden kann.

30 Selbstverständlich ist als geeignete Darreichungsform die direkte orale  
Einnahme anzusehen.

- 10 -

Die nachfolgenden Beispiele unterstreichen die Vorteile der physiologisch verträglichen Phospholipid-haltigen, stabilen und harten Matrix gemäß Erfindung.

5      Beispiele

Beispiel 1

Mikrokapsel mit 8 Gew.-% Phosphatidylserin

Mit Hilfe der bekannten „Sprüh-Technologie“ wurde eine 20 Gew.-%-ige Lösung Phosphatidylserin (LeciPS® 20F der Firma Degussa BioActives GmbH), bestehend aus einer Mischung von Triglyceriden, Phospholipiden und Glycolipiden, mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett in einer Matrix verkapselt. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgende Merkmale charakterisiert:

Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g, mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 % Stearinsäure) sind gesättigt.

Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 µm und folgende inhaltliche Zusammensetzung auf:

8 Gew.-% Phosphatidylserin, 55 Gew.-% pflanzliches Fett und 37 Gew.-% einer Mischung aus Triglyceriden, Glycolipiden und weiteren Phospholipiden.

Stabilität der Phospholipide:

Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylserin, dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

30      Beispiel 2

Mikrokapsel mit 14 Gew.-% Phosphatidylcholin

- 11 -

Mit Hilfe der bekannten „Sprüh-Technologie“ wurde eine 35 Gew.-%ige Lösung von Phosphatidylcholin (Epikuron® 135F der Firma Degussa BioActives GmbH), bestehend aus einer Mischung von Triglyceriden, Phospholipiden und Glycolipiden, mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett verkapselft. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgende Merkmale charakterisiert:

Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g, mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 % Stearinsäure) sind gesättigt.

Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 µm und folgende inhaltliche Zusammensetzung auf:

14 Gew.-% Phosphatidylcholin, 46 Gew.-% pflanzliches Fett und 40 Gew.-% einer Mischung aus Triglyceriden, Glycolipiden und weiteren Phospholipiden.

#### Stabilität der Phospholipide:

Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylcholin, dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

#### Beispiel 3

##### Mikrokapsel mit 50 Gew.-% Phosphatidylserin

Mit Hilfe der bekannten „Fluid-Bed-Technologie“ wurde ein 90 Gew.-%iges Phosphatidylserin-Pulver in Form eines aus Sojabohnen angereicherten Lecithins (LeciPS® 90PN der Firma Degussa BioActives GmbH), mit einem natürlichen, pflanzlichen Fett in einer Matrix verkapselt. Das natürliche, pflanzliche Fett war durch folgendende Merkmale charakterisiert:

Schmelzpunkt ca. 55 °C, Peroxidzahl max. 2 meq O/kg, Säurezahl max. 1 mg KOH/g, Iodzahl max. 5 gl/100 g, Verseifungszahl 185-215 mg KOH/g,

- 12 -

mehr als 94 % der natürlichen Säuren (ca. 33 % Palmitinsäure, ca. 60 % Stearinsäure) sind gesättigt.

Die so erhaltene kugelförmige Matrix in Form von Mikrokapseln wies einen  
5 durchschnittlichen Gesamtdurchmesser von 100 bis 250 µm und folgende  
inhaltliche Zusammensetzung auf:

5 Gew.-% Phosphatidylserin, 45 Gew.-% pflanzliches Fett und 5 Gew.-%  
weiterer Phospholipide.

Stabilität der Phospholipide:

10 Die Tabelle 1 zeigt für das sehr hydrolyseempfindliche Phosphatidylserin,  
dass das Einbetten der Phospholipide in der erfindungsgemäßen Matrix  
unter anderem einen stabilisierenden Effekt gegenüber Hydrolyse bewirkt.

#### Tabelle 1

15 Als Vergleich diente das jeweilige phospholipidhaltige Lecithin (Beispiele 1  
und 3: Phosphatidylserin; Beispiel 2: Phosphatidylcholin), das ohne Matrix  
in wässriger Lösung (pH 3,5; T = 4 °C) gelagert wurde.

20 Die Erfindungsbeispiele wurden mit phospholipidhaltigen Mikrokapseln  
(Beispiele 1 und 3: Phosphatidylserin; Beispiel 2: Phosphatidylcholin) durch-  
geführt, wobei die Mikrokapseln als Beispiel für ein typisches Functional  
Food in einem sauren Fruchtsaft (pH 3,5; T = 4 °C) gelagert wurden.

Beispiel	Produkt und Lagerbedingungen	Startwert [%]	Nach 6 Tagen [%]	Nach 12 Tagen [%]	Nach 7 Wochen [%]
1	Phosphatidylserin (Vergleich)	100	60	32	8
	Phosphatidylserin (Erfindung)	100	98	96	90
2	Phosphatidylcholin (Vergleich)	100	63	35	13
	Phosphatidylcholin (Erfindung)	100	98	95	91
3	Phosphatidylserin (Vergleich)	100	58	30	8
	Phosphatidylserin (Erfindung)	100	97	94	91

- 14 -

### Ansprüche

1. Physiologisch verträgliche, Phospholipid-haltige, stabile und harte Matrix bestehend aus einem Trägermaterial und einer bioaktiven Komponente, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmatrix einen Gesamtdurchmesser zwischen 0,1 und 5000 µm aufweist und dass sie als bioaktive Komponente ≥ 5 Gew.-%, bezogen auf das Ausgangsmaterial an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.  
5
2. Matrix nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie zwischen 5 und 90 Gew.-%, insbesondere zwischen 20 und 80 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 40 und 70 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Ausgangsmaterial, an Aceton-unlöslichen Phospholipid-Bestandteilen enthält.  
10  
15
3. Matrix nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Aceton-unlösliche Bestandteile (Lyo-)Phosphatidylserin, -cholin, -ethanolamin, -inosit, -glycerin und/oder deren Derivate, und/oder Sphingophospholipide, insbesondere Sphingomyelin, enthält.  
20
4. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial (un-)modifizierte Kohlenhydrate und Proteine, hydrophobe Materialien wie Wachse, Triglyceride, Lipide und Polymere oder mineralische Komponenten wie Silikate und deren Mischungen enthält.  
25
5. Matrix nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Kohlenhydraten um Stärke(-Derivate), Mono- und Disaccharide sowie deren Zuckeralkohole, Glucosesirup, Dextrine und Hydrokolloi-  
30

- 15 -

de, wie z.B. Alginate, Pektine, Chitosan, und Cellulose(-Derivate) handelt.

6. Matrix nach einem der Ansprüche 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Proteinen um pflanzliche, tierische oder mikrobielle Eiweiße, wie z.B. Zein, Gluten, Gelatine, Kaseine, Molkeproteine, Sojaprotein, sowie Single-cell-Proteine, texturierte Proteine oder Mischungen daraus handelt.
- 10 7. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Trägermaterial einen Anteil von  $\leq$  95 Gew.-% und insbesondere zwischen 30 und 80 Gew.-% bezogen auf das Gesamt-matrixgewicht ausmacht.
- 15 8. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie weitere bioaktive Substanzen, wie Aminosäuren, Vitamine, Polyphenole, Kohlenhydrate, Lipide, Spurenelemente, Mineralstoffe und deren geeignete Derivate enthält.
- 20 9. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Gesamtmatrix einen Durchmesser zwischen 10  $\mu\text{m}$  und 1000  $\mu\text{m}$  und insbesondere zwischen 50 bis 500  $\mu\text{m}$ , aufweist.
- 25 10. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass sie kugelig oder linsenförmig ist.
11. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen flüssigen Inhalt aufweist.
- 30 12. Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Mikrokapsel vorliegt.

- 16 -

13. Verwendung der Matrix nach einem der Ansprüche 1 bis 12 in Funktionsnahrungsmitteln (Functional Food), Spezialnahrungsmitteln (Special Food) und Nahrungsergänzungsmitteln (Dietary Supplements), insbesondere mit verzögerter Freisetzung.

5

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Matrix zur Vorbeugung von erhöhten Serumcholesterin-Spiegeln und Diabetes-Symptomen, zur Stärkung der mentalen Fitness, der körperlichen Belastbarkeit und Leistungsfähigkeit eingesetzt wird.

10